

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

001423208

WPI Acc No: 1975-72937W/197544

Coating for macrolide antibiotic particle - contg.
polyvinyl-acetal-diethyl-aminoacetate, cellulose acetate
dibutylaminohydroxypropyl ether, dimethylaminoethyl methacrylate
copolymer

Patent Assignee: TOYO BREWING KK (TOXN)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 49081526	A	19740806				197544 B
JP 78022141	B	19780706				197831

Priority Applications (No Type Date): JP 72125854 A 19721214

Abstract (Basic): JP 49081526 A

The particles of macrolide antibiotics are coated by polyvinyl acetal diethylaminoacetate, cellulose acetate di-butylaminohydroxypropyl ether, dimethylaminoethyl methacrylate copolymer, or Et cellulose. In an example, 100 g. polyvinyl acetal diethylaminoacetate and 160 g. stearic acid were dissolved in a 4 l. methylene chloride at 25 degrees. To this soln. was added gradually 100 g. leucomycin with const. stirring. This soln. was spray-dried to obtain 340 g. of coated leucomycin granules (10-60 mu in dia.).

Derwent Class: A96; B02

International Patent Class (Additional): A61K-009/50



① 日本国特許庁

公開特許公報

昭和47年12月13日

特許庁長官 三宅幸夫 殿

1. 発明の名称

抗生物質の被覆法

2. 発明者

住所 静岡県田方郡大仁町三福632の1

氏名 福島 満 (ほか2名)

3. 特許出願人

郵便番号 410-23

住所 静岡県田方郡大仁町三福632の1

名称 東洋薬工業株式会社

代表 三男

(0558)

電話 修善寺大仁局 76-2111

4. 添附書類の目録

(1) 明細書 / 通

(2) 願書副本 / 通

明 細 書

1. 発明の名称

抗生物質の被覆法

2. 特許請求の範囲

6. マクロライド系抗生物質を、ポリビニルアセ
 ーラジエチルアミノアセテート、セルロースアセ
 テートジブチルアミノヒドロキシプロピルエーテ
 ル、ジブチルアミノエチルメタクリレート、メ
 タクリレート共重合体およびエチルセルロース
 10 よりなる群から選ばれた壁材ポリマーおよびロウ
 、高級脂肪酸および高級脂肪酸不溶性塩よりなる
 群から選ばれた一種またはそれ以上を溶解または
 分散した不活性、揮発性有機溶媒中に溶解し、次
 いでこれを噴霧乾燥し、それによつて生成する被
 15 覆マクロライド系抗生物質微粒子を採取すること
 を特徴とするマクロライド系抗生物質の被覆方法
 。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、マクロライド系抗生物質の被覆方法
 に関する。更に詳しくは、本発明はマクロライド

⑪特開昭 49-81526

⑬公開日 昭49.(1974) 8. 6

⑮特願昭 47-125854

⑰出願日 昭47.(1972) 12. 14

審査請求 未請求 (全7頁)

庁内整理番号

⑮日本分類

6793 44

30 C42

系抗生物質を2種以上の被覆物質を以て被覆する
 方法であつて苦味の無い、かつ有効血中濃度を低
 下させない経口用抗生物質の被覆法に関する。

マクロライド系抗生物質は人間における細菌感
 染の処理に使用されて大きな功績を収めている。
 ところが、マクロライド系抗生物質は一般に極め
 て苦い味を有するもので、この苦味は製剤となす
 時に使用する香味剤や甘味剤を加えても消失する
 ことができないものであつた。

従来、マクロライド系抗生物質と同様に苦味を
 有するペニシリン類においてはこれを芯物質とし
 てスプレードライ法によつて被覆する方法(特公
 昭46-10877号、特開昭47-13348
 号)があるが、これらの芯物質はすべて壁材ポリ
 マーの溶媒に溶解しないものであつて、マクロラ
 イド系抗生物質をその芯物質として使用すれば、
 この芯物質はその壁材ポリマーの溶媒に溶解して
 、前記の方法等と極めて異なる挙動を示すことが
 わかつた。

スプレードライ法による被覆方法は、上記公報

を参照しても明らかな通り、その芯物質は壁材ポリマーの溶媒である有機溶媒に不溶性であり、また可溶性の芯物質は不溶性となして使用するものであつて、これによつて好適に被覆されるものであり、芯物質が有機溶媒に溶解すればスプレードライ法などの急激な脱溶媒は当然芯物質はその表面にも析出し、芯物質の苦味は消失できるものではない。

本発明者らは芯物質としてマクロライド系抗生物質を使用して被覆する方法について種々研究した結果、マクロライド系抗生物質を、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、セルロースアセテートジブチルアミノヒドロキシプロピルエーテルジメチルアミノエチルメタアクリレート-メタアクリレート共重合体およびエチルセルロースよりなる群から選ばれる壁材ポリマーおよびロウ、高級脂肪酸および高級脂肪酸不溶性塩よりなる群から選ばれる1種またはそれ以上を溶解または分散した不活性、揮発性有機溶媒中に溶解し、次いでこれを噴霧乾燥することによつて被覆マ

クロライド系抗生物質微粒子を得ることができ、意外にもこのものは全く苦味がなく、経口投与が可能となりまた投与後のその血中濃度においては従来のものとほとんど変わることがないことがわかつた。

本発明は上記の発見に基いて完成されたものであつてその目的とするところは、苦味の無い血中濃度を低下させない経口投与可能な被覆マクロライド系抗生物質微粒子の製法を提供することである。

本発明において使用されるマクロライド系抗生物質としては、周知の通りの多くのメチル側鎖と二重結合を有する大環式ラクトン環に種々のジメチルアミノ糖が結合した構造をもつ塩基性の抗菌性物質であつて、例えばロイコマイシン、エリスロマイシン、ジヨサマイシン、オレアンドマイシン、スピラマイシン、カルボマイシン、マリドマイシン、SF837などが挙げられる。

本発明において壁材ポリマーとともに使用されるロウは製剤用として許容される水不溶性のロウ

であつて、例えばラブリワックス/01、ラブリワックス/02、パラフィンロウ、鯨ロウ、密ロウ、カスターワックス等が挙げられる。単一のロウおよびロウ混合物いずれをも使用し得る。なおロウは一般に臭いが強いので、臭いの強いオゾクライトロウなどは水素添加して使用してもよい。使用される高級脂肪酸としては融点50℃以上の性状を示すもので、例えばミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ベヘニン酸などが挙げられ、また高級脂肪酸不溶性塩としては、例えば上記高級脂肪酸のカルシウム、マグネシウムまたはアルミニウム塩などが挙げられる。なお被覆剤としてその成分組合せは適宜選択すればよく、特に良好である組合せとしてはポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート-ステアリン酸、エチルセルロース-ラブリワックス/01、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート-ステアリン酸-ステアリン酸マグネシウムなどである。

本発明において使用される上記被覆剤を溶解する有機溶媒は、噴霧乾燥によつて蒸発除去できる

ような揮発性を有する溶媒であつて、かつマクロライド系抗生物質に対し、非反応性のものでなければならぬ。この条件に適合する溶媒としては例えばメチレンクロライド、クロロホルム、シクロヘキサン、四塩化炭素、メチルエチルクトン、アセトン、メチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコールなどが挙げられ、好ましくは四塩化炭素、クロロホルム、メチレンクロライドなどが挙げられる。

本発明の方法を実施するに当つて、まず不活性、揮発性有機溶媒あるいはそのような溶媒混合物中に、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、セルロースアセテートジブチルアミノヒドロキシプロピルエーテルジメチルアミノエチルメタアクリレート-メタアクリレート共重合体およびエチルセルロースよりなる群から選ばれる壁材ポリマーおよびロウ、高級脂肪酸および高級脂肪酸不溶性塩よりなる群から選ばれる1種またはそれ以上(以下壁材固形物と称す)の被覆剤を溶解するものであるが、これらの壁材ポリマーおよ

壁材固形物の混合割合は、それらの組合せによつて異なるが、通常壁材ポリマー／重量部に対し壁材固形物／～3重量部が望ましく、また被覆剤である壁材ポリマーおよび壁材固形物はこれらを混合して溶媒に溶解せしめてもよく、また一方を溶解し、次いで他方を溶解した溶媒の濃度は通常約5～20 W/V%程度でよく、好ましくは約7～14 W/V%程度がよい。次いでこれにマクロライド系抗生物質を溶解するのであるが、この使用量は被覆剤に対し約60 W/W%程度までならばよく、好ましくは20～40 W/W%程度である。このようにして得られた液を次いで噴霧乾燥するのであるが、この乾燥温度は溶媒を実質的に全部除去するのに充分高い温度であればよいが、マクロライド系抗生物質を分解するような高い温度であつてはならない。乾燥温度の上限および下限が溶液の供給速度、加熱帯内保留時間等のような操作条件に係るものであることは当業者には明らかであろう。すなわち、供給速度が低く、保留時間が長い場合には溶媒を実質的に全部除去

するのに低い温度で充分であり、これに対して供給速度が高く、保留時間が短い場合には高い温度を必要とし、通常90℃～125℃の温度特に約90～110℃が好ましい温度である。

次に後記実施例1で得られた被覆ロイコマイシン微粒子とロイコマイシン塩基との血中濃度を比較する。

被検体 ビーグル犬(雄)

体重 10～13 kg

1群 6匹

投与 経口投与 50 mg(力価)/kg

検定 投与後 30分、1時間、2時間、4時間、6時間

Salucinalutea ATCC 1001

株を使用したディスク法による血中濃度クロスオーバーテスト

ロイコマイシン塩基						
Time Dog No.	30分	1時間	2時間	4時間	6時間	
1	0	0.73	1.25	0.64	0	
2	0.45	0.88	0.48	0	0	
3	1.15	0.89	0.81	0	0	
4	0	0	1.70	0.58	0	
5	0	0	2.60	0.98	0	
6	0.35	0.33	0.25	0.20	0	
X	0.33	0.47	1.18	0.40	0	
被覆ロイコマイシン微粒子						
Time Dog No.	30分	1時間	2時間	4時間	6時間	
1	0.35	0.35	0.43	0.20	0	
2	0	1.30	0.93	0.35	0	
3	0.45	0.20	0	0	0	
4	0.50	2.05	2.25	0.99	0.40	
5	0	2.95	4.20	2.10	0.80	
6	0.68	0.63	0.49	0.20	0	
X	0.33	1.25	1.38	0.64	0.20	

さらに後記実施例3で得られたエリスロマイシン微粒子の血中濃度を検定した。被検体としてビーグル犬(雄)、体重10～13 kg、1群3匹とし、以下、投与法、検定法は上記同様に行なつた。

エリスロマイシン塩基						
	30分	1時間	2時間	4時間	6時間	
1	0.18	0.30	0.86	1.39	0.97	
2	0.10	0.18	0.51	0.92	0.63	
3	0.14	0.27	0.62	1.14	0.82	
X	0.14	0.25	0.66	1.15	0.81	
被覆エリスロマイシン微粒子						
	30分	1時間	2時間	4時間	6時間	
1	0.08	0.21	0.82	1.17	0.94	
2	0	0.16	0.77	1.00	0.91	
3	0	0.21	0.71	0.98	0.72	
X	0.08	0.19	0.75	0.102	0.89	

上記の表の通り、被覆ロイコマイシン微粒子、被覆エリスロマイシン微粒子の血中濃度はそれらの未被覆の塩基と同様の血中濃度を示すものであ

つた。

さらに後記実施例1〜7における各被覆抗生物質の味覚試験を行なつた。被覆体として人間(男:2名,女:4名)にて行なつた。

	男1	男2	女1	女2	女3	女4
実施例1	—	—	—	—	—	—
" 2	—	—	—	±	±	—
" 3	—	—	—	—	—	—
" 4	—	—	—	—	—	—
" 5	—	—	—	—	—	—
" 6	—	—	—	—	—	—
" 7	—	—	—	—	—	—

— 全く無味

± 極めてわずかに苦味を感じる

+ わずかに苦味を感じる

上記の表の通り、本発明のマクロライド系抗生物質の被覆微粒子は、全く無味であるかもしくは極めてわずかに苦味を感じる程度であつて、マクロライド系抗生物質本来の強い苦味は全く消失するものであり、本発明の被覆抗生物質は経口用とし

0〜60μ)346gを得る。

実施例2

15gのエチルセルロース、35gラブリワックス101をメチレンクロライド800mlに溶解し、さらにステアリン酸マグネシウム10gを攪拌下分散せしめ、次いでこれにロイコマイシン40gを加えて溶解せしめる。得られる均一な溶液を実施例1と同様の条件で噴霧乾燥して被覆ロイコマイシン微粒子82gを得る。本品味覚試験をした結果、本品は無味であるかまたは極めてわずかに苦味を感じる程度であつて、本来の苦味は消失していた。

実施例3

15 エリスロマイシン10g、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート10g、ステアリン酸10gをメチレンクロライド400mlに溶解し、次いで実施例1と同様の条件で噴霧乾燥して被覆エリスロマイシン微粒子(20〜70μ)28gを得る。本品の味覚試験の結果、本来の苦味は消失し、無味であつた。

て利用する場合、極めて優れたものであることがわかる。

このようにして得られる被覆マクロライド系抗生物質微粒子はその中心が酸く、その表面は薄い濃度勾配を有するセメント状のものであり、またこれは小児用シロップ剤などの経口製剤としても、苦味を有しないため極めて容易に服用できるものである。次いで実施例を挙げて本発明を詳記することが何んらこれにより本発明を限定するものではない。

実施例1

ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート(商品名AEA 三共社製)100gおよびステアリン酸160gをメチレンクロライド4ℓに約25℃に保持して溶解する。得られる清澄で粘稠な溶液に、攪拌下ロイコマイシン100gを少量ずつ加えて均一な溶液を得る。次いでこの溶液を送風温度90〜100℃、排風温度40〜50℃、40000rpmの条件下、70ml/分で供給して噴霧乾燥して被覆ロイコマイシン微粒子(1

実施例4

ジヨサマイシン20g、エチルセルロース20g、鯨ロウ40gをメチレンクロライド800mlに溶解し、実施例1と同様の条件で噴霧乾燥して被覆ジヨサマイシン微粒子71gを得た。本品の味覚試験の結果、本来の苦味は消失し、無味であつた。

実施例5

スピラマイシン20g、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート20g、ステアリン酸30gをメチレンクロライド800mlに溶解し、さらにこれにステアリン酸マグネシウム10gを分散せしめ、次いで実施例1と同様の条件で噴霧乾燥して被覆スピラマイシン微粒子70gを得る。本品の味覚試験の結果、本来の苦味は消失し、無味であつた。

実施例6

オレアンドマイシン20g、ジメチルアミノエチルメタアクリレート-メタアクリレート共重合体(商品名オイドラギットE, ローム・アンド・

ハース社製) 20g、ステアリン酸40gをメチレンクロライド800mlに溶解し、次いで実施例1と同様の条件で噴霧乾燥して被覆オレオレアンDMAイン微粒子74gを得る。本品の味覚試験の結果本来の苦味は消失し、無味であつた。

実施例7

ロイコマイシン20g、セルロースアセテートジブチルアミノヒドロキシプロピルエーテル(商品名CABP 和光純薬社製) 20g、パルミチン酸20gをメチレンクロライド800mlに溶解し、次いで実施例1と同様の条件で噴霧乾燥して被覆ロイコマイシン微粒子71gを得る。本品の味覚試験の結果、本来の苦味は消失し、無味であつた。

特許出願人

東洋醸造株式会社

代表者 小川三男

手続補正書

昭和48年1月7日

特許庁長官 三宅 幸夫 殿

1. 事件の表示
47-125854
昭和47年12月13日付特許出願の特許出願
2. 発明の名称
抗生物質の被覆法
3. 補正をする者
事件との関係 特許出願人
住所 静岡県田方郡大仁町三福632の1
名称 東洋醸造株式会社
代表者 小川三男
4. 補正命令の日付
白 発
5. 補正の対象
明細書の発明の詳細な説明の欄
6. 補正の内容

5. 前記以外の発明者

住所 静岡県田方郡大仁町吉田540
氏名 森下真孝
住所 静岡県田方郡大仁町田京120の4
氏名 稲葉義仁

明細書第3頁第14行の「...エーテルジメチル...」を「...エーテル、ジメチル...」と訂正する。

同第4頁第11~18行の「本発明において用いられる.....挙げられる。」を「マクロライド系抗生物質とは、周知の通り分子内にアミノ糖および巨大ラクトン構造を有する抗生物質であり、本発明に使用されるマクロライド系抗生物質とは、上記の概念に包含されるものであつて、後記溶媒に溶解されるものであれば特に限定されるものではなく、例えばロイコマイシン、エリスロマイシン、ジヨサマイシン、オレオレアンマイシン、スピラマイシン、カルボマイシン、またはそれらの誘導体などが挙げられ、さらにマリドマイシン、SP837またはそれらの誘導体などのマクロライド系抗生物質をも包含されるものである。」と訂正する。

同第5頁第19~20行の「本発明において使用される上記被覆剤を溶解する有機溶媒は」を「本発明において使用される有機溶媒は」と訂正す

昭和48年2月3日

特許庁長官 三宅 幸夫 殿

1. 事件の表示

昭和47年特許願第125854号

2. 発明の名称

抗生物質の被覆法

3. 補正をする者

事件との関係

特許出願人

住所 静岡県田方郡濱田町三福632の1

名称 トウヨウショウカ
東洋醸造株式会社

代表者 佐藤三男

4. 補正命令の日付

自 発

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄



る。

同第6頁第14行の「...プロピルエーテルジメチルアミノ...」を「...プロピルエーテル、ジメチルアミノ...」と訂正する。

同第6頁第20行の「解するものであるが」を「解もしくは分散せしめるものであるが」と訂正する。

同第7頁第6行の「このようにして得られる被覆剤を溶解し」を「このようにして得られる被覆剤を含有し」と訂正する。

6. 補正の内容

明細書第3頁第14行の

「...エーテルジメチル...」を

「...エーテル、ジメチル...」と訂正する。

同第4頁第11~18行の

「本発明において使用される.....挙げられる。」を

「マクロライド系抗生物質とは、周知の通り分子内にアミノ糖および巨大ラクトン構造を有する抗生物質であり、本発明に使用されるマクロライド系抗生物質とは、上記の概念に包含されるものであつて、後記溶媒に溶解されるものであれば特に限定されるものではなく、例えばロイコマイシン、エリスロマイシン、ジョサマイシン、オレアンドマイシン、スピラマイシン、カルボマイシン、またはそれらの誘導体などが挙げられ、さらにマリドマイシン、SF837またはそれらの誘導体などのマクロライド系抗生物質をも包含されるものである。」と訂正する。

同第5頁第19~20行の

「本発明において使用される上記被覆剤を溶解する有機溶媒は」を

「本発明において使用される有機溶媒は」と訂正する。

同第6頁第14行の

「...プロピルエーテルジメチルアミノ...」を

「...プロピルエーテル、ジメチルアミノ...」と訂正する。

同第6頁第20行の

「解するものであるが」を

「解もしくは分散せしめるものであるが」と訂正する。

同第7頁第6行の

「このようにして得られる被覆剤を溶解した溶媒の濃度は」を

「このようにして得られる被覆剤を含有した溶媒の溶液の濃度は」と訂正する。

手 続 補 正 書

昭和48年3月7日

特許庁長官 三 宅 幸 夫 殿

1. 事件の表示

昭和47年特許願第125854号

2. 発明の名称

抗生物質の被覆法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 静岡県静岡市東区三浦632の1

名称 東洋三井物産株式会社

代表者 三 男

4. 補正命令の日付

自 発

5. 補正の対象

明細書の実施例の欄

6. 補正の内容

明細書第15頁(実施例7)の後に実施例8を
加入する。

「 実施例8

ロイコマイシン20g、ポリビニルアセタール
ジエチルアミノアセテート20g、ステアリン酸
20gをアセトン600mlに溶解し、次いで実施
例1と同様の条件で噴霧乾燥して被覆ロイコマイ
シン微粒子55gを得る。本品の味覚試験の結果
、本来の苦味は消失し、無味であつた。」



